Lane Medical Library

ERSTE INNERE ABTEILUNG
DES STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES BERLIN-NEUKÖLLN

BEITRÄGE ZUR KENNTNIS DER SPÄTZUSTÄNDE DER AKROMEGALIE UND DES AKROMEGALOIDISMUS

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG
DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DER FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

VON

ERNST FREUDENTHAL
AUS BERLIN

TAG DER PROMOTION: ~~30. JANUAR~~ 1931
15. Juli 1931

1 9 3 1

JOHANN AMBROSIUS BARTH / LEIPZIG

108

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Stoeckel
Referent: Prof. Dr. Ehrmann
Korreferent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider

Sonderdruck aus „Endokrinologie", Band 9, 1931

Aus der ersten Inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln (Direktor: Prof. Dr. Ehrmann).

Beiträge zur Kenntnis der Spätzustände der Akromegalie und des Akromegaloidismus.

Von Ernst Freudenthal.

In den letzten Jahren hatten wir immer häufiger Gelegenheit, bei der Beurteilung von Krankheitsbildern auch Veränderungen der Hypophysenfunktion in den Bereich unserer differentialdiagnostischen Betrachtungen zu ziehen, und zwar nicht nur die klassische Form der von Pierre Marie beschriebenen Erkrankung, sondern auch die viel häufigeren Bilder des Akromegaloidismus.

Schon 1917 und 1918 hatte Ehrmann die Symptomatologie des Akromegaloidismus geschildert und an Hand von Röntgenogrammen der Knochen und der Sella turcica gezeigt, daß hypophysäre Veränderungen im Sinne gesteigerter Sekretion dieser Drüse vorkommen. Später veröffentlichten Ehrmann und Dinkin Untersuchungen an Hand eines Materials von 40 Fällen. Ehrmann und Dinkin definierten in dieser Arbeit den Akromegaloidismus im Gegensatz zur klassischen Akromegalie als „geringere, dauernde oder vorübergehende Steigerungen der inneren Sekretion des Vorderlappens der Hypophyse". Gleichzeitig zeitig unterschieden sie zwei Formen des Akromegaloidismus: Den hauptsächlich familiär auftretenden „akromegaloiden Typ" sowie den „Akromegaloidismus" selbst. „Akromegaloider Typ" deckt sich mit den in geringen Erscheinungen auftretenden Formen familiär bedingter dauernder Hypersekretion. „Akromegaloidismus" mit stärkeren vorübergehenden Sekretionssteigerungen, die in jeder Lebensperiode eintreten können. Das eine Bild stellt mehr einen Ruhezustand, einen gleichbleibenden Effekt einer zu irgendeiner Zeit erfolgten überschüssigen Hypophysenvorderlappensekretion dar, das andere Bild ist eine eher schon der Akromegalie ähnliche, mit Schüben einhergehende, an- und wieder abschwellende unruhigere gleichsam „physiologische" Spielart. Diese Einteilung läßt besser als andere (wie z. B. die Zondeksche Abgrenzung der Teilakromegalie) die verschiedenen Spielarten hypophysärer Sekretionsanomalien berücksichtigen.

Nun lassen sich viele Fälle nicht als eine reine Hyperfunktion bzw. nur als ein Ausfall des spezifischen Sekrets der betreffenden Drüse deuten. So beobachtet man bekanntlich Basedowfälle mit Myxödemkomponenten, manche Fälle von Akromegalie zeigen Haarausfall, Trockenheit der Haut und sonstige Symptome, die nicht in das Bild einer ausschließlichen Hypertrophie des Hypophysenvorderlappens hineinpassen. Diese „Dysfunktionen" wurden darauf zurückgeführt, daß in dem Sekret der betreffenden Drüse verschiedene Bestandteile vorkommen; man hat auch eine Verschiedenartigkeit der Reaktion von seiten der Organe und Körpergewebe dem Drüsensekret gegenüber angenommen. Auch hat man das Nachlassen der krankhaften Erscheinungen oder unter Umständen den Umschlag in das Bild der entgegengesetzten innersekretorischen Störungen durch eine Abnahme der Empfindlichkeit der Gewebe dem Hormon gegenüber zu erklären versucht. So dachte man z. B. an Säuerung oder Alkalisierung des Blutes und damit verbundene Aktivierung oder Desaktivierung der Hormone (H. Zondek und Ucko, H. Zondek und Reiter).

Im Folgenden soll u. a. ein Fall geschildert werden, der in sehr instruktiver Weise den Umschlag von innersekretorischen Störungen in das entgegengesetzte Krankheitsbild illustriert. Dabei ließ sich dieses Phänomen eindeutig auf eine während einer interkurrenten Krankheit entstandene Schädigung und schließliche Degeneration des ursprünglich hypertrophischen Organs zurückzuführen.

Eine nachträgliche Degeneration ursprünglich hypertrophischer Drüsen ist, auch speziell bei der Hypophyse, schon beschrieben worden: „Die erste Phase der Akromegalie besteht in wirklicher Hypertrophie, Hyperaktivität, durch welche eine reichliche Menge abnormer Substanzen im Organismus erzeugt werden: Eine Phase, welche der ersten, im Wachstum der Knochen bestehenden Phase der Akromegalie entsprechen würde. Die zweite Phase, die der sekundären Veränderung der Drüse mit Aufhören der Funktion, ist gleich der Periode, in welcher, nach Aufhören des Knochenwachstums, die Kachexie eintritt, welche sich bei allen Akromegalien entwickelt und zum Tode führt" (Tamburini). Ferner hat L. Borchardt schon 1908 die Ursache des Diabetes mellitus bei der Akromegalie in einer Hyperfunktion der Hypophyse gesehen, nachdem er durch Injektionen von Hypophysenextrakten bei Kaninchen Glykosurie hervorrufen konnte; er stellte sich vor, daß ein dauernd in pathologischen Mengen sezerniertes Hypophysensekret dauernden Diabetes mellitus hervorruft, und nahm weiter an, daß dieser Diabetes eines Tages erlischt, wenn der Hypophysentumor degeneriere. Es ist aber nicht mit genügender Schärfe hervorgehoben worden, daß diese schließliche Atrophie in einfacher und ungezwungener Weise das gelegentlich zu beobachtende Neben- und Durcheinander entgegengesetzter Symptome, die schon beim Beginn der Erkrankung auftreten, erklären kann. Solche „Dysfunktionen" können nämlich darauf zurück-

geführt werden, daß ein großer Teil der während einer Hyperfunktion der Drüse entstandenen Symptome nach dem nachträglichen Verfall entweder nicht oder nur im geringem Ausmaße zurückgehen. Wir werden im Folgenden diese zurückbleibenden Zustände der ersten Phase kurz „Restzustände" bezeichnen. Hierher gehört z. B. das Persistieren des Exophthalmus bei sonst klinisch geheiltem Basedow. Auf diese Weise kommt das bunte Durcheinander der Symptome einer Insuffizienz und einer gleichzeitigen überschießenden Funktion ein und desselben Organs unserem Verständnis näher.

Noch weniger als beim Basedow ist bei der Akromegalie das Hineinspielen einer nachträglichen Atrophie der Hypophyse bei dem Zustandekommen mancher Abweichungen vom üblichen Krankheitsbild berücksichtigt worden. Bekannt ist seit langem, daß in den meisten Fällen von Akromegalie verschiedene, oft entgegengesetzte Störungen in der Funktion von Drüsen innerer Sekretion zu beobachten sind. Es ist anzunehmen, daß dieser verschiedenartige und oft sich widersprechende Befund auf einer Verschiedenartigkeit des Stadiums beruht, in der die Akromegaliekranken beobachtet werden. So hat man bei vielen Akromegalien erhöhte Schilddrüsentätigkeit gefunden, sogar ausgesprochene Strumen, unter Umständen fand man aber myxödematöse Komponenten.

Falta beschreibt einen Fall von Akromegalie, in dem ein zunächst vorhandener Hyperthyreoidismus in ein myxödematöses Bild umschlug. Er gibt an, daß pathologisch-anatomisch oft regressive Vorgänge in der Schilddrüse aufgefunden wurden, wenn Spätfälle von Akromegalie zur Sektion kamen. Auch in einem der folgenden Fälle ist fibröse Degeneration der Schilddrüse gefunden worden. Zondek beschreibt einen Fall von Basedow bei einem 22jährigen jungen Manne, dessen Vater an Myxödem litt, während die Schwester des Vaters wieder an einem schweren Basedow erkrankt war. Sattler zitiert zahlreiche Fälle, die ein Nebeneinander von Basedow- und Myxödemsymptomen aufweisen (bei Nichtakromagilischen). A. Kocher, der in seiner bekannten Tabelle eine Gegenüberstellung von Basedow und Kachexia thyreopriva bringt, zählt eine ganze Reihe von Symptomen auf, die bei beiden Krankheitsbildern gemeinsam vorzukommen pflegen (Pigment-, Haar-, Hautbefunde usw.). Die Toleranzgrenze für Zucker, sofern nicht ein Diabetes mit im Spiele ist, wird bei der Akromegalie oft herabgesetzt gefunden. Andere aber fanden sie heraufgesetzt. Lichtwitz gibt an, daß hyper- und hypoglykämische Zustände bei Akromegalie nicht allzu fern voneinander liegen. Er fand bei Blutzuckerbelastungen Akromegaler einmal nichts als hypoglykämische Nachphasen, später erkrankte dieser Fall an Diabetes mellitus. A. Oppenheimer schilderte einen Fall von Akromegalie mit Diabetes mellitus, der bei Blutzuckerbelastungen stets mit hypoglykämischen Kurven reagierte. Hier lagen also die scheinbar verschiedenartigsten Elemente nebeneinander.

Ähnlich verhält es sich mit dem Grundumsatz. Gewöhnlich gilt er als erhöht (Falta-Bernstein, Magnus Levy, Lichtwitz). Andere, z. B. H. Zondek, fanden normalen Grundumsatz, andere wieder, besonders in späterer Zeit, sogar erniedrigten (Schiff, auch Salomon). Bekannt ist, daß bei

der Akromegalie oft starke Schweißabsonderungen vorkommen. Peritz stellte fest, daß diese in späterer Zeit nachlassen, ja sogar aufhören.

Im allgemeinen wird angenommen, daß die Keimdrüsen in ihrer Tätigkeit zurückgehen, daß bei der Akromegalie somit die Libido geringer bzw. bei Frauen die Menstruation spärlich wird; Konzeptionen akromegaler Frauen sind fast nie beobachtet worden. Es sind aber Fälle bekannt, die das Verhältnis von Hypophyse und Keimdrüsen anders beleuchten.

Peritz beschreibt einen Fall, bei dem eine in dem 16. Lebensjahre beginnende, sich im Anfang durch gesteigerten Sexualtrieb auszeichnende Akromegalie sich derart veränderte, daß im 20. Lebensjahre wieder normale Verhältnisse in dieser Beziehung eingetreten waren. Schultze und Fischer schildern den autoptischen Befund eines 56jährigen Mannes, bei dem in den Hoden auffallend starke Spermatogenese gefunden wurde. Kreuzfeld stellte bei der Sichtung eines Materials von 118 Fällen von Akromegalie fest, daß in 2 Proz. der Fälle eine genitale Hypertrophie, in freilich 36 Proz. eine Atrophie vorlag. Da es sich um Sektionsbefunde handelte, so mögen hier Spätfälle der Akromegalie besonders berücksichtigt sein.

Aus all dem geht hervor, daß bei der Akromegalie, soweit sie nicht in einer gerade ansteigenden Linie mehr oder weniger akut ad exitum führt, die Hypophyse sowohl als die anderen Blutdrüsen ein Stadium der Hyper- wie der Atrophie in mehr oder weniger ausgesprochener Weise durchmachen.

Wir glauben annehmen zu dürfen, daß auch bei den akromegaloiden Formen wenigstens andeutungsweise hyper- und hypofunktionelle Komponenten vorzufinden sind. Auch wenn der Prozeß schon längst zur Ruhe gekommen ist, werden sich noch Restzustände beider Erscheinungen finden; manchmal werden sich diese zeitlich gut voneinander trennen lassen. Es werden auch hier, bei der schwächeren Erscheinungsform der Akromegalie, Symptome gesteigerter oder verminderter Sekretion nicht nur der Hypophyse selbst, sondern auch der anderen Blutdrüsen zu finden sein, worauf das Augenmerk besonders gelenkt werden soll.

Schwieriger zu beurteilen sind therapeutisch beeinflußte Fälle, von denen ein Beispiel hier angeführt werden soll.

Klinisch und vom Standpunkt des Nachuntersuchers ist darum folgende Einteilung berechtigt:

I. Akromegalie.
   a) Die klassische („reine", hypertrophische) Akromegalie nach Pierre Marie.
   b) Die 2-Phasen-Akromegalie (hypertrophisch-atrophische Form, Mischform).
   c) Die therapeutisch beeinflußten Fälle.

II. Akromegaloidismus.
   a) Akromegaloider Typ (stationäre Form, familiär).
   b) Temporärer Akromegaloidismus (Akromegaloid in Schüben, Typ des Schwangerschaftsakromegaloidismus).

c) Die akromegaloide Mischform (hypertrophisch-atrophische Form).

Diese Einteilung soll für die nun folgenden Fälle berücksichtigt werden.

Fall I. F. H., Kaufmann, 55 Jahre alt.

Aus der Anamnese: Der Vater hatte von Jugend an große Hände und Füße. Bis zum 40. Jahre starker Alkoholabusus des Patienten. Vom 32. Jahre ab (1907) Wachsen der „Spitzenteile" des Körpers. Füße und Hände wurden größer, Schuhe und Handschuhe paßten nicht mehr. Die Lippen wurden wulstig, Nase und Kopfumfang wurden größer. Die Zähne sollen auseinander gegangen sein. Höhepunkt im 40. Lebensjahre (1915). Um diese Zeit: Bohrende Kopfschmerzen, Stechen in beiden Augen, zeitweise starker Durst und Trinken großer Flüssigkeitsmengen. Harnmenge $^1/_2$ Jahr lang stark vermehrt, oft starke Schweiße. Geringe Arbeitskraft, Mattigkeit. In den folgenden Jahren Nachlassen aller Beschwerden. Im 49. Lebensjahre (1924) erneut Verschlimmerung: Bohrende Schmerzen in Schläfen und Hinterkopf. Wegen akuter, fieberhafter Bronchitis am 3. 11. 1924 Einlieferung im Städtischen Krankenhaus Neukölln. Aus dem damaligen Status: Kräftiger mittelgroßer Patient in gutem Ernährungszustand. Kräftiger Knochenbau, Gewicht 80 kg. Hypertrichosis. Gesteigerter Geschlechtstrieb, oft nächtliche Pollutionen. Kopf und Hals: Makrozephalie. Kopfumfang (an der Haargrenze) 60 cm. Deutlich vorspringende Tubera frontalia, stark vorspringender Unterkiefer, Makroglossie. Mäßiger Exophthalmus. Uvula vergrößert. Pulmones: Zeichen einer Bronchitis acuta. Cor: Vereinzelte Extrasystolen. Puls: Regelmäßig, kräftig. Abdomen: Reichliches Fettpolster. Hepar: Leicht vergrößert. Lien: Nicht palpabel. Extremitäten: Große Hände und Füße, kurze, aber breite Finger und Zehen (Type en large, Pierre Marie). Feinschlägiger Tremor der Hände. Zentralnervensystem: Pupillen rund, gleich, reagieren auf Licht und Konvergenz. Augenmuskulatur: o. B. Reflexe: Fehlende Konjunktival- und Würgereflexe, sonst o. B. Aus der Untersuchung: WaR. negativ. Blutdruck 130/80. Urin: o. B. Wasserkonzentrationsversuch: o. B. Gesichtsfeldprüfung: o. B. Augenhintergrund: o. B. Weißes Blutbild: 5400 Leukozyten. Diagnose: Bronchitis, Akromegalie. Therapie: Nach Behandlung der Bronchitis gebessert entlassen (24. 11. 1924). Januar 1925 in der 2. medizinischen Klinik der Charité: Beschwerden: Stiche im Kopf, in Armen und Beinen, Schweregefühl in den Händen, so daß Schreiben unmöglich ist. Therapie: 6 Röntgenbestrahlungen des Kopfes. Danach ist linker Stirnhöcker deutlich kleiner geworden. Trotzdem keine Besserung der Beschwerden, Verstärkung der Asthenie. Im April 1925 operative Entfernung eines Hypophysentumors (eosinophiles Adenom?) in der Ohrenklinik der Charité. Anschließend eitriger Stirnhöhlenkatarrh, Schwäche, Schwindelgefühl, vorübergehend Tage starken Durstes mit großen Harnmengen, ruckartige Schmerzen in Zehen und Fingern. Von Juni bis Oktober 1925 anhaltende Schlafsucht: Patient will bis an 18 Stunden am Tage geschlafen haben! Vom November 1925 an Besserung, Wohlbefinden, Patient geht wieder seinem Berufe nach.

Nachuntersuchung: Am 19. 5. 1930 (Städtisches Krankenhaus Neukölln). Mittelgroßer, kräftig gebauter Patient, in gutem Ernährungszustande. Kräftiger Knochenbau. Große Hände und Füße, klingende, rauhe Stimme. Hände und Füße sollen seit der Operation nicht kleiner geworden sein. Mächtige Arcus superciliares. Makroglossie, Makrocheilie, große plumpe Nase. Mäßiger Exophthalmus. Hypertrichosis. Kopfumfang 62 cm. Cor: Vereinzelte Extra-

systolen, sonst o. B. Pulmones: o. B. Abdomen: Hepar 2 Querfinger unter dem Rippenbogen. Aus sonstigen Untersuchungen: Gewicht 89½ kg, Blutdruck RR. 155/80. WaR.: Negativ. Urin: o. B. Blutzuckerbelastung mit gleichzeitiger Nierenfunktionsprüfung (Methode: Nüchtern Einnahme von 100 g Traubenzucker in 500 ccm Wasser, vorher und in ½ stündigen Abständen, im ganzen 5 mal, gleichzeitig Blutentnahme und Harnentleerung des Patienten):

	Blutzucker in Proz.	Urin, Zucker	Menge	Spez. Gw.
Vor Belastung	0,096	neg.	55 ccm	1030
½ Std. nach „	0,154	neg.	20 „	1027
1 „ „ „	0,181	neg.	30 „	1026
1½ „ „ „	0,148	neg.	10 „	1028
2 „ „ „	0,11	neg.	20 „	1030

Grundumsatzbestimmung: Grundumsatz erniedrigt um 13 Proz. Blutbild: Erythrozyten: 4410000, Hb: 91. Färbeindex: 1,08. Leukozyten: 3000. Relatives Blutbild, Eosinophile 4 Proz. Starbkernige 4 Proz. Segmentkernige 40 Proz. Lymphozyten 41 Proz. Monozyten 11 Proz. Röntgenaufnahme des Schädels: Tiefausgehöhlte Sella turcica. Augen: Leichte Abduzensparese links. Augenhintergrund: o. B. Gesichtsfeldprüfung: o. B. Geschlechtsfunktionen: Nicht mehr gesteigert, intakt.

Epikrise: Es handelt sich um einen 5 Jahre nach der Exstirpation eines Hypophysentumors nachuntersuchten Fall von Akromegalie. Die akromegalen Erscheinungen haben sich im Laufe von 18 Jahren herangebildet. Der relativ benigne Charakter geht aus der langsamen Entwicklungszeit der Geschwulst hervor. 1924 zur Zeit der 1. Untersuchung: Akromegalie im Stadium der Hyperfunktion. Zu derselben Zeit Hyperfunktion anderer Drüsen innerer Sekretion. Schilddrüse: Exophthalmus, Tremor, Schweiße, Hypertrichosis. Keimdrüse: Gesteigerte Sexualfunktion. Im übrigen die auch sonst oft zu beobachtende krisenhafte Polyurie mit Polydypsie (Diabetes insipidus). Nach der Operation: Störungen im Gebiete der Stammganglien bzw. des Hypophysenstils (Blutungen?); erneut Polyurien, Schlafsucht. Fünf Jahre später: Kachexie geschwunden, nervöse Beschwerden gebessert. Zeichen der Schilddrüsenhypofunktion: Grundumsatz um 13 Proz. erniedrigt, kein Tremor der Hände mehr. Keimdrüse: Normale Sexualfunktion. Auffallend ferner ist bei der Nierenfunktionsprüfung der spärliche, hochkonzentrierte Urin, der kardial bzw. rein renal nicht zu erklären ist, nach Wegfall der krankheitserregenden Ursache gleichsam ein Ausschlag des Pendels nach der anderen Seite. Restzustände der Hyperfunktion: Exophthalmus, Hypertrichosis, große Hände, Füße, Nase, Lippen, Zunge. Leichte Abduzensparese. Akromegales Blutbild.

Zusammenfassung: Ein durch operativen Eingriff sichergestellter und geheilter Fall von Akromegalie, Operation zur Zeit der Hyperfunktion der Hypophyse. Die endokrine Mischform offenbart sich deutlich an dem Verhalten der sekundären Drüsen.

Fall II. Frau A. Sch., 59 Jahre alt.

Früher immer gesund gewesen. Eine Photographie der Patientin im Alter von 39 Jahren weist schon die typischen Züge einer Akromegalie auf. Seit dem 55. Lebensjahre nächtliche Kopfschmerzen, seit dem 56. Jahre Übelkeit und Erbrechen. Die Hände und Füße sind in den letzten Jahren besonders groß geworden, auch die Nase ist viel dicker und größer geworden. Seit dem 57. Lebensjahre quälendes Durstgefühl, große Urinmengen, drückende heftige Schmerzen im Kopf. Am 25. 11. 1921 Aufnahme im Krankenhaus.

Aus dem Status: Schlechter Ernährungszustand. Gewicht: 53,3 kg, starke Arcus supraciliares, dicke Nase, wulstige Lippen, Zunge und Ohren ebenfalls groß. Thorax: Kyphose, große Brustwarzen, Mammae atrophisch. Sonst o. B. Abdomen: o. B. Extremitäten: Hände und Füße sehr breit („Akromegalie en large"). Zentralnervensystem: Lagophthalmus. Weite Pupillen. Keine Reaktion auf Lichteinfall. Augenmuskeln: Mit Ausnahme der Musculi recti laterales komplette Lähmung. Nervus oculomotorius beiderseits paretisch, Nervus abducens wirksam, links besser als rechts. Armreflexe lebhaft, rechts und links gleich, keine Atonie. Patellar- und Achillessehnenreflex: Positiv.

Aus sonstigen Untersuchungen: Temperatur: 38,5. Blutdruck: RR. 110/80. Im Urin: Eiweiß positiv, Urinmengen 2000—5500 ccm in 24 Stunden. Spez. Gew. 1005—1010. Konzentrationsprobe: Ergibt verzögerte (in den ersten 5 Stunden 500 ccm) und überschüssige (in 24 Stunden 2350 ccm) Ausscheidung und mangelhafte Konzentrationsfähigkeit (spez. Gew.: maximal 1010, höchster Kochsalzgehalt: 0,7 Proz.), Blutzucker: 0,06 Proz., WaR.: Wiederholt neg., relatives Blutbild: Eosinophile 2 Proz., Übergangszellen 1 Proz., neutrophile Zellen 59 Proz., Lymphozyten $37^1/_2$ Proz., Monozyten $^1/_2$ Proz. Röntgenbild: Eine Erweiterung der Sella turcica. Augenhintergrund: Rechts o. B., links: Geringe Stauungspapille. Nasales Gesichtsfeld eingeengt.

Vermutungsdiagnose: Hypophysen- und Vierhügeltumor.

Im weiteren Verlauf steigt der Blutzucker etwas an, bleibt aber immer unter 0,8 Proz., Klagen über Schwindelgefühl, die Augen- und Sehstörung geht allmählich zurück, rechts weniger als links. Die Pupillen werden enger, reagieren etwas auf Licht, rechte Pupille bleibt etwas weiter. Urinmenge: Um 2000 bis 3000 ccm am Tage. Allmähliche Entfieberung. Subjektives Wohlbefinden. Am 15. 3. 1922 entlassen.

Wiederaufnahme am 3. 2. 1923 im Krankenhaus mit Anzeichen vorgeschrittener Kreislaufschwäche. Oedeme ascites, kleiner frequentierter Puls, dilatiertes Herz, Zyanose, Reststickstoff: 0,032 Proz.

Zentralnervensystem: Pupillen gleichweit, mittelgroß, Reaktion träge, jedoch vorhanden. Nach Homatropineinträufelung bleiben die Pupillen fast 3 Wochen lang weit und reaktionsunfähig! Augenmuskeln: Blick nach oben nur bis zur Medianlinie, bei Konvergenz bleibt rechtes Auge zurück, sonst Augenbewegungen o. B. Gesichtsfeld: Rechts zirkumskripte Einengung, für Farben nasal mehr als temporal. Augenhintergrund: Links neuritische Atrophie. WaR.: negativ. Blutzucker ist auf 0,1 angestiegen. Lumbalpunktion ergibt 12 ccm Liquor wasserklar, Druck normal, Nonne Appelt: Neg., Pandy: Neg., Nissel: $^1/_2$ Proz., Zellen 5/3, WaR.: Neg.

Allmähliche Besserung der Herzinsuffizienzerscheinungen. Am 5. 5. 1923 Entlassung. Seit Mitte Februar 1924 wieder Herzbeschwerden und Ödeme. Am 18. 2. Wiederaufnahme in das Krankenhaus. Schwerste Kachexie. Achsel-

und Schamhaare fehlen. Aszites, Leberschwellung. Am Zentralnervensystem mit Ausnahme der seit einem Jahr bestehenden Pupillenerweiterung rechts kein Befund.

Am 22. Februar 1924 Exitus an Herzschwäche.

Sektion (Prosektor Ehlers): Akromegalie, Kachexie, Arteriosklerose der Gehirngefäße. Leptomeningitis chronica. Hypophyse ganz atrophisch, füllt bei weitem die erweiterte Sella turcica nicht aus. Mikroskopisch lassen sich keine Anzeichen von funktionierendem Parenchym, nur Bindegewebe nachweisen. Ausmeißelung des Keilbeines ergibt keine Anzeichen einer Rachendachhypophyse. Hyperplasia linguae. Strumitis fibrosa. Hypertrophia cordis. Endocarditis verrucosa mitralis recurrens. Endocarditis adhaesiva chronica. Ascites, Atrophia hepatis, Perihepatitis adhaesiva chronica. Cirrhosis renum. Apoplexia uteri. Salpingitis adhaesiva chronica.

Epikrise: Es handelte sich um einen unzweifelhaften Fall von Akromegalie, erkenntlich an der starken Vergrößerung der Akren, an der typischen Kyphose, an der Splanchnomegalie und der bedeutend erweiterten Sella. Die Krankheit bestand in ausgesprochener Weise seit dem 30. Lebensjahre. Im späteren Verlauf der Erkrankung ist im Anschluß an eine fieberhafte Erkrankung, die mit einer zeitweiligen Vermehrung der Hirndruckerscheinungen verbunden war (Blutung? entzündlicher Prozeß? Embolie?), eine Atrophie der Hypophyse mit Haarausfall, Hypotonie, Polyurie, Hypoglykämie und Kachexie eingetreten. Exitus an Kachexie und Herzschwäche (chronische Endokarditis). Die Sektion ergab eine völlige Atrophie und fibröse Entartung der in einer ausgehöhlten Sella turcica gelagerten Hypophyse. Klinisch geben die verschiedenen Augenbefunde ein deutliches Bild von dem Übergang aus dem hypertrophischen ins atrophische Stadium. Interessant ist die bei der Sektion gefundene, der Atrophie der Hypophyse parallel gehende Atrophie der Schilddrüse. (Zuletzt fehlende Achsel- und Schambehaarung!)

Zusammenfassung: Akromegale Mischform, Stadium der Hyper- sowie der Hypofunktion der Hypophyse.

Fall III. D. F., Ehefrau, 49 Jahre alt.

Aus der Anamnese: 2 Partus, 5 Abortus, 1917 Eierstockgeschwulstoperation rechts. Seit 1922 Magenbeschwerden, deswegen am 12. 2. 1923 Aufnahme im Neuköllner Krankenhaus. Hier wird ein Ulcus ventriculi festgestellt, und die Patientin wird nach 2monatiger Behandlung am 14. 4. 1923 als gebessert entlassen. Als Nebenbefund: Patientin hat ein grobknöchiges Gesicht, große Zunge und Nase, der linke Jochbogen ist etwas weiter vorstehend als der rechte, die linke Hand größer als die rechte. Tiefe Stimme von Jugend an. Ein Wachstum der Spitzenteile hatte Patientin nie beobachtet. Von sonstigen Befunden: WaR. negativ: Blutdruck: RR. 105/70, Gewicht: 43 kg. Subfebril. Urin: o. B. Leukozyten: 5100 (keine Differenzierung damals).

Nachuntersuchung (19. 5. 1930): Mittelgroße, auffallend ruhige, sehr wenig von selbst sprechende Patientin in gutem Ernährungszustande. Schon

seit dem 37. Lebensjahre geringe, vorher regelmäßige Libido. Menopause seit dem 47. Lebensjahre. Patientin gibt an, daß um diese Zeit beide Hände etwas größer geworden seien und führt das auf schwere Hausarbeit zurück. Seit der Menopause nervöse Beschwerden, „größere Augen", zeitweiliges Zittern beider Hände. Schon längere Zeit etwas dunkle Hautfarbe.

Aus dem Status: Mittelgroße Patientin in gutem Ernährungszustande. Gewicht: 52 kg. Dunkle Hautfarbe, einzelne Pigmentflecken sind nicht zu erkennen. Kopf und Hals: Große Nase, große Zunge und große Ohren, vorspringende Arcus superciliares, linker Jochbogen weiter vorstehend als rechter. Wulstige Oberlippe. Glanzauge, geringer Exophthalmus, Stellwag positiv, Graefe angedeutet. Tiefe Stimme. Schilddrüse: o. B. Thorax: o. B. Abdomen: Hepar ein Querfinger unter dem Rippenbogen, glatt. Extremitäten: Beide Hände auffallend groß, linke Hand größer als rechte. Füße nicht vergrößert. Zentralnervensystem: o. B. Aus sonstigen Untersuchungen: Blutdruck: RR. 125/80. Blutbild: Erythrozyten 42 100 000. Hb. 82. Leukozyten 5000. Relatives Blutbild. Eosinophile 5 Proz. Stabkernige 2 Proz. Segmentkernige 45 Proz. Lymphozyten 38 Proz. Monozyten 10 Proz. Urin: o. B. WaR.: Neg. Grundumsatzbestimmung: Erniedrigung um 2 Proz. Augenuntersuchung: Geringe Presbyopie, sonst o. B. Blutzuckerbelastungsprobe (Methode siehe oben).

	Blutzucker in Proz.	Urin, Zucker	Menge	Spez. Gew.
Vor Belastung	0,097	–	155 ccm	1013
½ Std. nach „	0,137	–	30 „	1024
1 „ „ „	**0,117**	–	150 „	1002
1½ „ „ „	0,125	–	220 „	1008
2 „ „ „	0,114	–	28 „	1010

Epikrise: Auf dem Boden eines konstitutionellen Akromegaloidismus, dessen Erscheinungen bis zum 47. Lebensjahre ohne Veränderungen anhalten, spielt sich zur Zeit des Klimakteriums ein hypophysärer Schub, verbunden mit anderen Umstellungen im pluriglandulären System, ab. Zu den konstitutionellen Zeichen eines Akromegaloidismus (tiefe Stimme, große Zunge, große Ohren, große Hände und Jochbogen unter Bevorzugung der linken Seite) gesellt sich ein nochmaliges Größerwerden der Hände. Auffallend ist, daß zur Zeit der hypophysären Veränderungen hyperthyreoide Erscheinungen auftreten: Tremor der Hände, nervöse Beschwerden, Exophthalmus, Glanzauge, positive Stellwagsche und schwach positive Graefesche Reaktion. Zur Zeit der Nachuntersuchung finden sich nur noch thyreoide Restzustände. Dagegen spielt das auffallend ruhige Wesen der Patientin bereits in den myxödematösen Habitus über, so daß an der Schilddrüse deutlich die Mischformveränderung herausgearbeitet werden kann. Die dunkle Hautfarbe kann als eine leichte Ausfallerscheinung der Nebennieren gedeutet werden, erwähnenswert ist die auch in einem zweiten Fall beobachtete Blutzuckersenkung nach $1^1/_2$ Stunden der Belastung, also an der Stelle, an der eigentlich der höchste Blutzuckerwert beobachtet werden müßte.

Eine Deutung dieser Erscheinung ist vorläufig nicht möglich. Erwähnt werden muß das relative Blutbild, daß einem akromegalen gleicht. Die bei 3 Fällen gemachten Befunde schließen sich den Beobachtungen von L. Borchardt an: Verminderung der absoluten Leukozytenzahl, Eosinophilie, Lymphozytose, Monozytose bei Absinken der Neutrophilen entsprechend den Blutbefunden beim Status lymphaticus, wobei nach Borchardt diese Blutbildform sich meist im Beginn der Erkrankung (Hypersymptom) entwickeln soll, später soll sie dann als Restzustand scheinbar jahrelang bestehen bleiben. Wichtig ist, daß das akromegaloide Blutbild dem akromegalen Blutbild ähnlich ist.

Zusammenfassung: Auf dem Boden eines akromegaloiden Habitus (konstitutioneller Akromegaloidismus) hypophysärer Schub im Klimakterium (Übergang in den temporären Akromegaloidismus). Dabei Mischformerscheinungen besonders am sonstigen endokrinen Apparat.

Fall IV. O. K., Ehefrau, 50 Jahre alt.

Aus der Anamnese: Ein Partus, eine Bauchhöhlenschwangerschaft. Menses sollen immer schwach gewesen sein. Menopause seit dem 47. Lebensjahre, Libido seit dem 30. Lebensjahre fast nicht mehr vorhanden. Infectio venerea negatur. Seit 2 Jahren, da Patientin in einer Schankwirtschaft tätig ist, täglich etwa 3 Glas Bier. Im 19. Lebensjahre Stimmwechsel. Im 21. Lebensjahre, als das allgemeine Wachstum schon abgeschlossen war, Wachsen von Händen und Füßen, so daß die Handschuhe nicht mehr paßten und die Schuhe um 2 Nummern zu klein wurden. Mit 30 Jahren starker Haarausfall, unter anderem auch der seitlichen Brauenpartien. In der Schamhaargegend niemals starke Behaarung. Patientin sucht wegen Herzbeschwerden das Krankenhaus auf.

Aus dem Status: Mittelgroße Patientin, fettleibig. Patientin macht einen leicht depressiven Eindruck, nimmt oft unbedeutende Dinge schwer und klagt über wechselnde Beschwerden aller Art. Kopf und Hals: Große Nase und Ohren, große Zunge, Zyanose der Lippen. Thorax: Faßform. Cor: Systolisches Geräusch über der Pulmonalis, nach links dilatiert. Puls: Arhythmisch, gespannt. Abdomen: o. B. Extremitäten: Große Hände und Füße. Zentralnervensystem: o. B. Diagnose: Myodegeneratio cordis.

Aus sonstigen Untersuchungen: Gewicht: 84 kg. WaR.: Neg. Leukozyten 6000. Relatives Blutbild: Eosinophile 2 Proz. Stabkernige 4 Proz. Segmentkernige 61 Proz. Lymphozyten 25 Proz. Monozyten 8 Proz. Urin: o. B. Blutzuckerbelastung:

	Blutzucker in Proz.	Urin, Zucker	Urinmenge	Spez. Gew.
Vor Belastung	0,157	neg.	120 ccm	1020
½ Std. nach „	0,198	„	60 „	1022
1 „ „ „	**0,13**	„	120 „	1020
1½ „ „ „	0,19	„	65 „	1020
2 „ „ „	0,211	„	80 „	1023

Epikrise: Nach Abschluß der Wachstumvorgänge macht die Patientin im Alter von 21 Jahren einen hypophysären Schub durch. Die

Patientin, die vorher kleine Hände und Füße und ein feingebildetes Gesicht hatte, erleidet eine Vergrößerung aller Spitzenteile. Seitdem keine hypophysären Veränderungen mehr. Dagegen finden sich im sonstigen innersekretorischen System Veränderungen durchweg hypofunktioneller Art. Hypofunktion des Ovariums und der Schilddrüse. Im übrigen ist beachtenswert der relativ hohe Blutzuckerwert sowie die auch hier beobachtete atypische Zacke bei Traubenzuckerbelastung.

Zusammenfassung: Temporärer Akromegaloidismus mit hypofunktionellen Erscheinungen im sonstigen endokrinen System.

Fall V. M. S., Witwe, 63 Jahre alt.

Aus der Anamnese: Menopause seit dem 52. Lebensjahre. 0 Partus, 2 Abortus. Seit 1928 Luftknappheit, zeitweilig Anschwellen der Beine. Seit 1929 „Nervenbeschwerden": Schwindelanfälle, manchmal taumelnder Gang. Patientin ist seit langen Jahren in poliklinischer Augenbehandlung wegen „Gefahr der Druckveränderung". Auf dem rechten Auge sieht Patientin seit Jahren nicht sehr gut. Januar 1930 Typhus, seitdem schwerhörig. Seit Anfang Juni 1930 Husten. Stiche in der Brust beim Atmen. Einlieferung in das Städtische Krankenhaus Neukölln am 4. 6. 1930.

Aus dem Status: Mittelgroße, sehr kräftig gebaute Patientin. Adipositas. Mäßige Zyanose der Lippen. Patientin macht einen auffallend ruhigen Eindruck, spricht wenig, geringe Mimik. Kopf und Hals: Großer Schädel, große Ohren und Zunge, vorspringende Tubera frontalia. Rechte Pupille etwas entrundet. Exophthalmus beider Augen, rechts bedeutend mehr als links. Auffallend tiefe Stimme. (Alle diese Veränderungen sollen von Jugend an bestehen.) Thorax: Breit gewölbt. Pulmones: Symptome einer Pleuritis dextra. Cor: Systolisches Geräusch über der Basis, am lautesten über der Aorta. Puls: Regelmäßig, gut gefüllt. Abdomen, Zentralnervensystem: o. B. Extremitäten: Mäßig große Hände und Füße. Leichte Ödeme an beiden Unterschenkeln.

Aus sonstigen Untersuchungen: Temperatur: 37,5. Gewicht: 79 kg. Blutdruck: RR. 175/115. WaR.: Neg. Probepunktat: Pleuritisches Exsudat. Tbc.: Neg. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit: 18 Minuten. Patientin ist zunächst subfebril. Augenuntersuchung: Tonus des rechten Auges etwas stärker als der des linken. Augenhintergrund: Fragliche geringe temporale Ablassung der rechten Pupille. Myopie beiderseits. Leukozyten (10. 7.) 7600. Eosinophile 7 Proz. Stabkernige 20 Proz. Segmentkernige 34 Proz. Lymphozyten 30 Proz. Monozyten 9 Proz. Patientin seit 3. 7. fieberfrei. Blutbild (23. 7.): Leukozyten 7200. Eosinophile 6 Proz. Stabkernige 9 Proz. Segmentkernige 38 Proz. Lymphozyten 44 Proz. Monozyten 3 Proz. Blutzucker 0,096 Proz. Blutzuckerbelastung:

	Blutzucker in Proz.	Urin, Zucker	Urinmenge	Spez. Gew.
Vor Belastung	0,099	neg.	150 ccm	1020
½ Std. nach „	0,151	„	—	—
1 „ „ „	0,214	„	—	—
1½ „ „ „	0,225	pos. 0,32	40 ccm	1018
2 „ „ „	0,181	neg.	45 „	1010

Epikrise: Es handelt sich um eine Patientin, die von Jugend an akromegaloide Veränderungen aufweist. (Ob eine stationäre, geringe Hypophysenvergrößerung auf Grund der Augenbefunde anzunehmen ist, ist fraglich.) Dagegen angedeutet Mischzustände im sonstigen Blutdrüsensystem. Auffallend ist der verspätete Höhepunkt bei der Blutzuckerbelastung als Zeichen der Dysfunktion des pankreatischen Systems, während die Urinbefunde wegen der freilich sehr geringen kardialen Insuffizienz nicht verwertbar sind.

Zusammenfassung: Akromegaloider Habitus (stationär-hypertrophische Form) mit leichter Beteiligung anderer endokriner Drüsen. Hinzugefügt kann werden, daß die alimentäre Glykosurie, ein bei Akromegalia vera sehr häufiger Befund, nicht nur in den klassischen Fällen auftreten, sondern auch Begleiterscheinung des Akromegaloidismus sein kann.

Allgemeine Zusammenfassung.

An Hand von 5 genau verfolgten Fällen von Akromegalie und Akromegaloidismus konnten folgende Feststellungen gemacht werden:

In keinem Falle bestanden nur die reinen Symptome einer klassischen Akromegalie, sondern es konnten bei allen Patienten auch die Symptome einer hypophysären Kachexie festgestellt werden. In einem Falle konnte bei der Sektion ähnlich wie bei den von Tamburini beschriebenen Fällen eine völlige Atrophie beider Hypophysenlappen nachgewiesen werden.

Eine eingehende Verfolgung des Verlaufes der beobachteten Fälle des Akromegaloidismus ergibt ebenfalls ein frühzeitiges Auftreten von Zeichen einer hypophysären Insuffizienz neben den typischen Anzeichen der Hyperfunktion des Vorderlappens.

Es ergab sich, daß die pathologische Hyperfunktion in kurzen Schüben stattfand, die von Insuffizienzperioden gefolgt wurden. Auf diese Weise entstand das Bild der „Mischform". Die begleitenden Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion, vor allem der Schilddrüse und des Pankreas, wiesen ebenfalls ein wechselndes Bild von gleichzeitig bestehenden Symptomen der Hyperfunktion und Insuffizienz. Auch hier wie bei der Hypophyse muß das gleichzeitige Bestehen von Symptomen entgegengesetzter Störungen darauf zurückgeführt werden, daß die Folgen der einen Phase der gestörten Drüsenfunktion, wie Exophthalmus, Herzmuskelschädigung usw., sich nur unvollkommen zurückbilden und somit trotz des Umschlags der Richtung der Drüsenstörung weiter bestehen.

Bemerkenswert war, daß in 2 Fällen die Störung der Zuckertoleranz sich darin kundgab, daß nach der anfänglichen Erhöhung des Blutzuckers nach einer Stunde ein Absinken auftrat, worauf wieder eine Erhöhung festzustellen war.

Die Schübe der Hyperfunktion sowie der verringerten Funktion traten vorwiegend im Pubertätsalter oder im Klimakterium auf.

Literatur.

Aschner: Arch. ges. Physiol. (Pflügner) 1912, *146*. — Borchardt, Zeitschr. f. klin. Med. 1908, *66*. — D. Arch. f. klin. Med. 1912, *106*. — Buday und Janczo: D. Arch. f. klin. Med. 1898, *60*. — Ehrmann: Zeitschr. phys. diät. Ther. 1918, *22*, 243. — Ehrmann und Dinkin: Klin. Woch. 1922, S. 2139. — Ehrmann und Dinkin: Klinische Pathologie der Nebennieren. Handb. inn. Sekretion von Hirsch, Bd. 3. — Falta: Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Springer 1913. — Die Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Handbuch der inneren Medizin von Mohr-Staehelin 1927, *4*. — Falta-Bernstein: Verh. D. Ges. inn. Med., 39. Kongreß Wiesbaden. — Kocher: Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 1902, *9*. — Kreuzfeld: Jahrbuch Hamburger Staatskrankenh. 1909. — Lichtwitz: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, Wiesbaden 1930. — A. Oppenheimer: Klin. Woch. 1930, Nr. 1. — Peritz: Gigantismus und Akromegalie, in Kraus-Brugsch, spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. — Salomon: Gaswechsel bei Morbus Basedow und Akromegalie. Verlag von Lubarsch und Ostertag, 1900; Berliner klin. Woch. 1904, Nr. 24. — Sattler: Die Basedowsche Krankheit. Leipzig 1909/10. — Schultze-Fischer: Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 1906, *24*. — Tamburini: Zentralbl. f. Nervenheilk. 1894. — H. Zondek: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Springer 1926. — H. Zondek und Reiter: Klin. Woch. 1923. — Zondek und Ucko: Klin. Woch. 1924/25.